

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07D 239/56, 401/12, 239/38, 239/46, 239/60, A61K 31/505		A1	(43) internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/02784		(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 14. Juli 1995 (14.07.95)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, SI, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: P 44 25 143.2 15. Juli 1994 (15.07.94) DE		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLENDAL, Beate [DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schifferstadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg 21, D-64297 Darmstadt (DE). MUNSCHAUER, Rainer [DE/US]; 46 Hunting Avenue, Shrewsbury, MA 01545 (US). BIALOJAN, Siegfried [DE/DE]; In den Auwiesen 49, D-68723 Oftersheim (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuß-Strasse 5, D-67373 Dudenhofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113, D-67122 Altrip (DE). DRESCHER, Karla [DE/DE]; Unteres Bieth 10, D-69221 Dossenheim (DE).			

(54) Title: SUBSTITUTED PYRIMIDINE COMPOUNDS AND THEIR USE

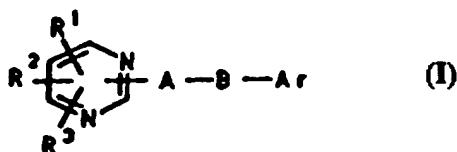
(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PYRIMIDINVERBINDUNGEN UND DEREN VERWENDUNG

## (57) Abstract

The use is disclosed of pyrimidine compounds having the formula (I), in which R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B and Ar have the meanings given in the description. These compounds have a high affinity for the dopamine D<sub>3</sub> receptor and are therefore useful for treating diseases that respond to dopamine D<sub>3</sub> ligands.

## (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Pyrimidinverbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, B und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.



***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

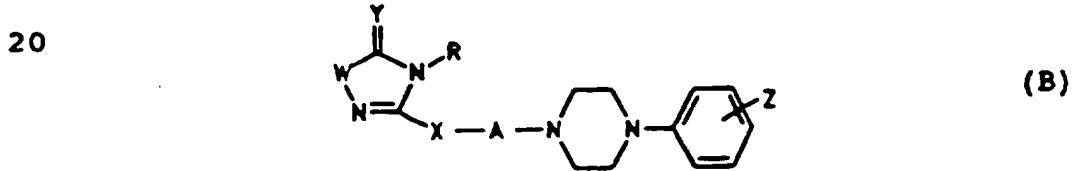
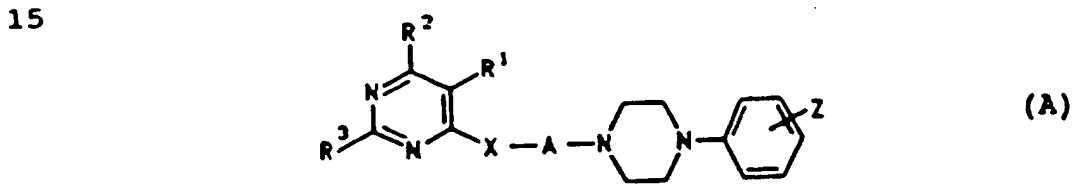
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Maurenien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

SUBSTITUIERTE PYRIMIDINVERBINDUNGEN  
UND DEREN VERWENDUNG

Die Erfindung betrifft substituierte Pyrimidinverbindungen und 5 die Verwendung derartiger Verbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen.

10 Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits teilweise bekannt. So beschreiben DE 21 39 082 und DE 22 58 561 basisch substituierte Pyrimidinderivate bzw. Pyrimidonederivate als Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks. Diese Pyrimidin- bzw. Pyrimidonederivate besitzen die Formeln:



worin in (A) X unter anderem ein Schwefelatom bedeutet, A eine 25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe bedeutet und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Z für verschiedene Substituenten stehen. In (B) stehen X und Y für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, A für eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylengruppe und R und Z für verschiedene Substituenten.

30 Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

35 Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der

Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in Wechselwirkung treten.

5

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die  $D_1$  und  $D_2$ -Rezeptoren.

10 Sokoloff et al., Nature 1990, 347 : 146 - 151, hat einen dritten Subtyp gefunden, nämlich die  $D_3$ -Rezeptoren. Sie werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Strukturell unterscheiden sich die  $D_3$ -Rezeptoren von den  $D_1$ - und  $D_2$ -Rezeptoren in etwa der Hälfte der Aminosäurereste.

15 Die Wirkung von Neuroleptika wurde im allgemeinen ihrer Affinität zu den  $D_2$ -Rezeptoren zugeschrieben. Neuere Rezeptorbindungsstudien haben dies bestätigt. Danach besitzen die meisten Dopaminantagonisten, wie Neuroleptika, hohe Affinität zu den  $D_2$ -Rezeptoren, aber nur geringe Affinität zu den  $D_3$ -Rezeptoren.

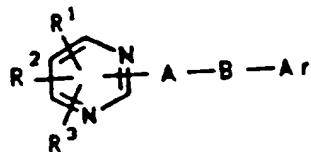
20

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte Pyrimidinverbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin- $D_3$ -Rezeptor und eine geringe Affinität zum  $D_2$ -Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive  $D_3$ -Liganden.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der Pyrimidinverbindungen der allgemeinen Formel I:

30

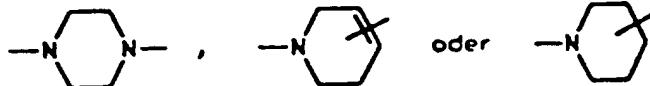


35

worin

A für eine  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S,  $NR^4$ ,  $CONR^4$ ,  $NR^4CO$ ,  $COO$ ,  $OCO$  und einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

B für



steht,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Halogen,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $CO_2R^4$  und  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch  $OH$ ,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,

$R^4$  für H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch  $OH$ ,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,

$R^5$  die für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^4$  oder  $CO_2R^4$  steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,

wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $OR^5$ ,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl, Halogen,  $CN$ ,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Hal,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $OH$ ,  $NO_2$ ,  $CF_3$  und wobei

Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

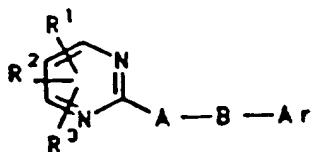
und der Salze davon mit physiologisch verträglichen

Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

5

Die Erfindung betrifft auch die Pyrimidinverbindungen der Formel I'

10



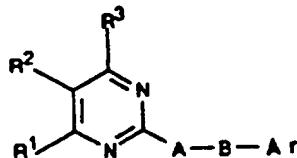
worin

15

A, B, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen, und die Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren,

20

ausgenommen die Verbindungen der Formel



25

worin R<sup>1</sup> für OH oder SH steht, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, OH, SH, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder Halogen stehen, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl stehen, A für SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen, NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen oder N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen steht, B für



30

steht und Ar für Phenyl steht,

das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl oder Br.

Bei den erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und auf Grund ihrer geringen Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor nebenwirkungsärmer als die klassischen Neuroleptika sind, bei denen es sich um D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten handelt. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von Schlafstörungen, Übelkeit und als Antihistaminika brauchbar.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter OH und OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl.

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl, etc.

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 15 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 10 Kohlenstoffatomen.

Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann - ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung - in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder am Ende der Kette angeordnet sein, so, daß sie die Kette mit dem Pyrimidinrest verbindet. Letzteres ist bevorzugt. Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der

## Kette.

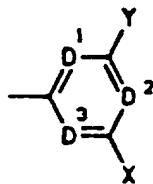
Halogen bedeutet, F, Cl, Br, I und insbesondere Cl, Br, I.

5 Vorzugsweise stehen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SR<sup>4</sup> oder OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen.

Der Rest Ar kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten, 10 vorzugsweise einen oder zwei Substituenten, die sich jeweils in m-Stellung befinden, aufweisen. Vorzugsweise sind sie unabhängig ausgewählt unter Halogen, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl und SR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen. Wenn einer der Substituenten für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl 15 steht, ist eine verzweigte Gruppe und insbesondere Isopropyl oder t-Butyl bevorzugt.

Ar weist vorzugsweise wenigstens einen Substituenten auf und steht insbesondere für

20



25 worin D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup> und D<sup>3</sup> unabhängig voneinander für CR oder N stehen und R, X und Y für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Bedeutungen stehen.

Vorzugsweise steht Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 30 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5-Pyrimidinyl.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich beispielweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, 1,4-Dihydropyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyra-

zol-, oder Thiadiazolrest.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-,  
5 Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, handelt es sich insbesondere um einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetrahydrochinolin, Indol-, Dihydroindol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzothiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.  
10

Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens  
15 eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, Cyclohexylen und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder OH substituiert sein kann, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl SR<sup>4</sup> oder  
20 NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen;

Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR<sup>4</sup>, wobei R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, Halogen, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkiny, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cyclohexyl, Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.  
25  
30  
35

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin

B für



5 steht.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , Halogen,  $SO_2R^4$  oder  $SR^4$  steht, wobei  $R^4$  für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht oder worin die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Phenyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , CN,  $NO_2$ , Halogen,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder  $SR^4$  steht, wobei  $R^4$  für H oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht und Y für H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Hal oder  $CF_3$  steht.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Phenyl, Naphthyl,  $C_5$ - $C_6$ -Cycloalkyl, OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl, Halogen, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$  und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl, Halogen,  $CF_3$ , CN,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkinyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

35

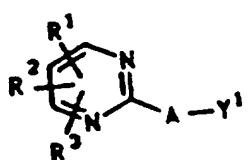
Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindun-

gen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoësäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966, beschrieben.

10 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere Asymmetriezentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfin-  
dung.

15 Die Herstellung der Verbindungen der Formel I' kann analog zu üblichen Methoden erfolgen, wie z.B. beschrieben in A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1. Aufl. Pergamon Press 1984, insbesondere Vol. 3, Part 2A; D.J. Brown, "The Pyrimidines", in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", E.C. Taylor (Hrsg.), John Wiley & Sons Inc. NY, insbesondere Vol. 16 + Suppl. I + II (1985), sowie Vol 52 (1994) und der dort zitierten Literatur. Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen besteht darin, daß man

25 i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



30

worin Y<sup>1</sup> für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

35

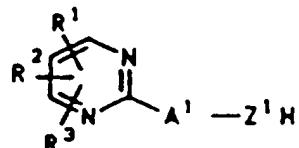
H - B - Ar

umsetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I',  
worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR<sup>4</sup>  
umfaßt:

5

eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



10

worin Z<sup>1</sup> für O, S oder NR<sup>4</sup> steht und A<sup>1</sup> für C<sub>0</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



15

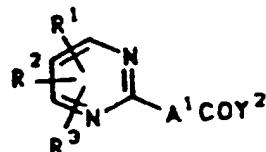
worin Y<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
und A<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, wobei A<sup>1</sup> und A<sup>2</sup> zusammen  
1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen,  
umsetzt,

20

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin  
A die Gruppe COO oder CONR<sup>4</sup> umfaßt:

eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:

25



30

oder ein Salz davon, wobei Y<sup>2</sup> für OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cl  
oder zusammen mit CO für eine aktivierte Estergruppe  
steht, und A<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
mit einer Verbindung der Formel VIII:

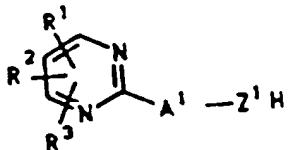
35



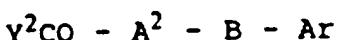
worin  $A^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
und  $Z^1$  für OH oder  $NR^4$  steht, umsetzt,

5 iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin  
A die Gruppe  $OCO$  oder  $NR^4CO$  umfaßt:

eine Verbindung der Formel IV



worin  $Z^1$  für O oder  $NR^4$  steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin  $A^2$ , B und  $Y^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A, B und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

20 Die oben beschriebenen Umsetzungen erfolgen im allgemeinen in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Brauchbare Lösungsmittel sind beispielsweise Ethylacetat, Tetrahydrofuran,  
25 Dimethylformamid, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol oder ein Keton, wie Aceton oder Methylethykketon.

30 Gewünschtenfalls arbeitet man in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind anorganische Basen, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natriummethylat, Natriumethy- lat, Natriumhydrid oder organische Basen, wie Triethylamin oder Pyridin. Letztere können gleichzeitig als Lösungsmittel dienen.

35 Die Isolierung des Rohprodukts erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Filtration, Abdestillieren des Lösungsmittels oder Extraktion aus dem Reaktionsgemisch etc. Die Reinigung der

erhaltenen Verbindung kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, Chromatographie oder Überführen in eine Säureadditionsverbindung.

5 Die Säureadditionssalze werden in üblicher Weise durch Mischen der freien Base mit der entsprechenden Säure, gegebenenfalls in Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem niedrigen Alkohol, wie Methanol, Ethanol oder Propanol, einem Ether, wie Methyl-*t*-butylether, einem Keton, wie Aceton oder 10 Methylethylketon oder einem Ester, wie Essigsäureethylester, hergestellt.

Die oben erwähnten Ausgangsmaterialien sind literaturbekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

15 Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfundungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch 20 den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei 25 oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfundungsgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in 30 den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder

Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

5 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1

10 4-[3-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylthio]-pyrimidin



a) 1-(3-Chlorphenyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin

20 30 g (0,13 mol) m-Trifluormethylphenylpiperazin, 23 g (0,146 mol) 1-Brom-3-chlorpropan und 15 g (0,148 mol) Triethylamin wurden in 200 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde abgesaugt und eingeengt. Der zähflüssige Rückstand wurde mit Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend eingeengt. Als Rückstand erhielt man 39 g Produkt als gelbliches Öl (quantitative Ausbeute).

30 b) 4-[3-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-propylthio]-pyrimidin

35 1,5 g (13,4 mmol) 4-Mercaptopyrimidin, 4,3 g (14 mmol) 1-(3-Chlorpropyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin und 1,5 g (15 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei 100°C gerührt. Anschließend wurde auf 5%ige Salzsäure gegossen und mit MTB-Ether extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit Natronlauge wurde mit Essigester extrahiert, die

organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Laufmittel :  $CH_2Cl_2/CH_3OH = 98/2$ ). Es wurden 3,0 g Produkt als gelbliches Öl erhalten (= 59 % Ausbeute)

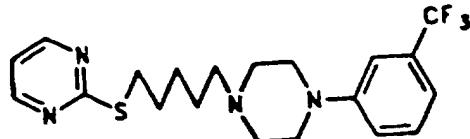
5

H-NMR [ $\delta$ , ppm]: 1,95(2H); 2,55(2H); 2,65 (4H); 3,25(6H);  
7,06(3H); 7,15(1H); 7,35(1H), 8,33(1H);  
8,9(1H)

10 Beispiel 2

2-(5-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto)-pyrimidin

15



a) 2-(5-Chorpentylmercapto)-pyrimidin

20 2,8 g (25 mmol) 2-Mercaptopyrimidin, 4,64 g (25 mmol) 1-Brom-5-chlorpentan und 2,58 g (25,5 mmol) Triethylamin wurden in 100 ml THF 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt, eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Laufmittel : Cyclohexan/Essigester = 92/8). Man erhielt 2,8 g Produkt (= 52 % Ausbeute).

b) 2-[5-(4-{3-Trifluormethylphenyl}piperazinyl)-pentylmercapto]-pyrimidin

30 2,8 g (12,9 mmol) 2-(5-Chorpentylmercapto)-pyrimidin, 3,27 g (14,2 mmol) m-Trifluormethylphenylpiperazin und 1,44 g (14,2 mmol) Triethylamin wurden in 5 ml DMF 1 Stunde bei 90°C gerührt. Anschließend wurde auf Wasser gegossen und dreimal mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert, über  $MgSO_4$  getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-t-butylether versetzt, abgesaugt und die Mutterlauge eingeengt. Nach chromatographischer Reinigung (Laufmittel :  $CH_2Cl_2/CH_3OH = 97/3$ )

erhielt man 4,0 g Produkt als Öl ( = 75 % Ausbeute)

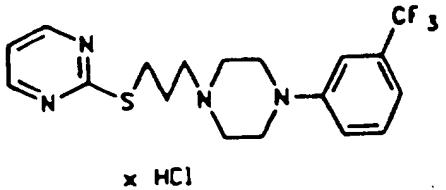
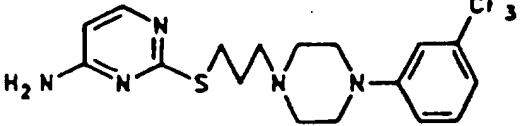
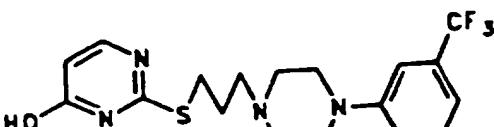
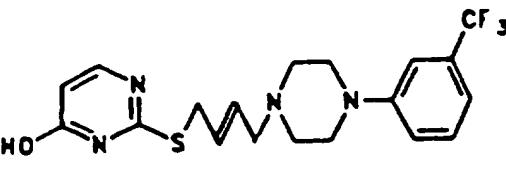
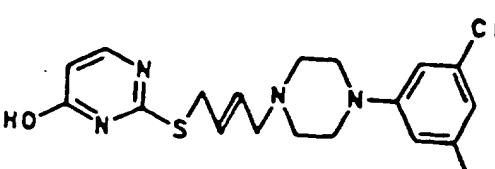
<sup>1</sup>H-NMR [δ; ppm]: 1,54 (4H); 1,78 (2H); 2,4 (2H); 2,6 (4H); 3,18  
5 (2H); 3,23 (4H); 6,95 (1H); 7,01 (3H); 7,1 (3H); 7,33 (1H); 8,5  
(1H).

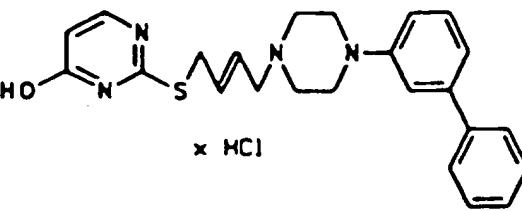
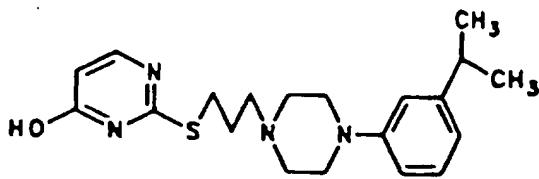
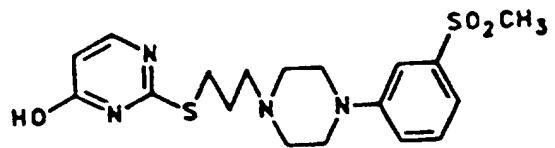
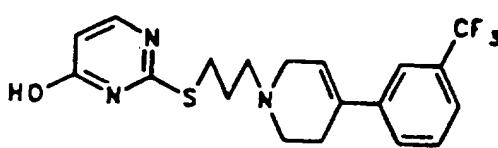
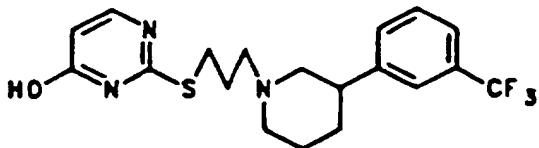
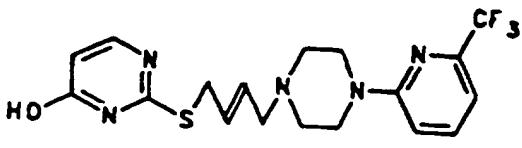
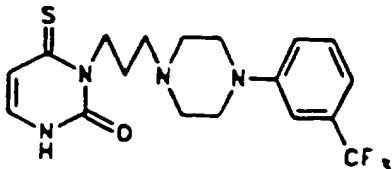
In analoger Weise wurden die in der nachfolgenden Tabelle 1  
angegebenen Verbindungen hergestellt:

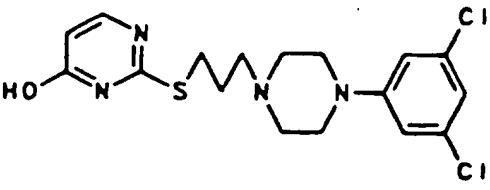
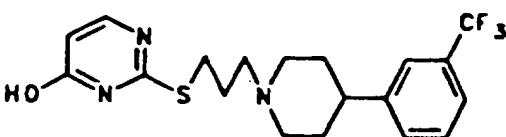
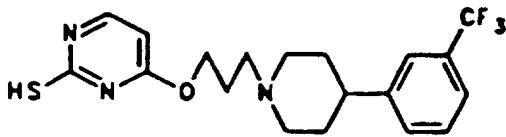
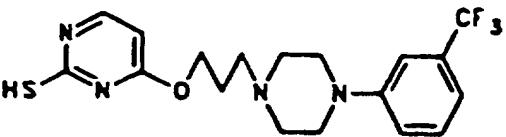
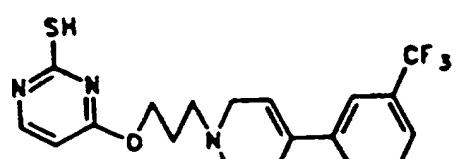
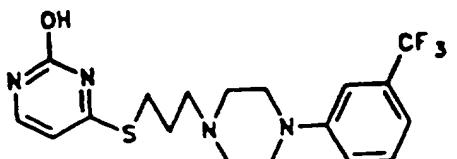
1

Tabelle 1

Nr.	Beispiel	physikalische Daten, H-NMR ( $\delta$ ,ppm) Smp. (°C)
3		2,0(2H); 2,5(3H); 2,55(2H); 2,63(4H); 3,23(6H); 6,8(1H); 7,1 (3H); 7,35(1H); 8,36(1H)
4		1,8(2H); 2,45(6H); 3,1(2H); 3,2(4H); 5,0(1H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,4(1H)
5		1,5(4H); 1,75(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(2H); 3,25(6H); 6,22(1H); 7,1(3H); 7,35(1H); 7,85(1H); 11,3(1H)
6		129 - 130
7		0,97(3H); 2,0-2,3(3H); 2,5(4H); 2,8(1H); 3,2(6H); 6,1 (1H); 6,85(2H); 7,07(1H); 7,2 (1H); 7,4(1H); 7,9 (1H)
8		2,0(2H); 2,4(6H); 2,55(2H); 2,43(4H); 3,23(6H); 6,7(1H); 7,1(3H); 7,36(1H)

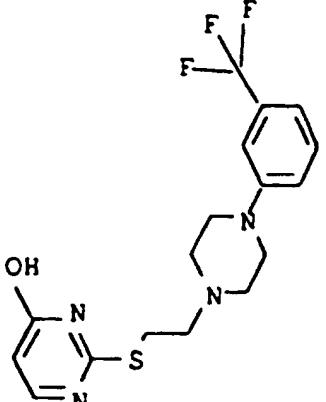
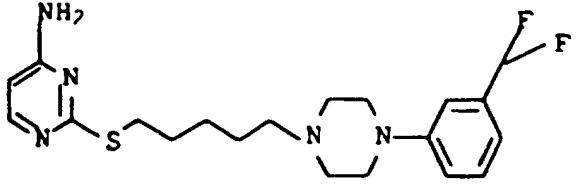
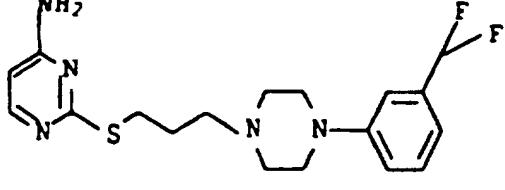
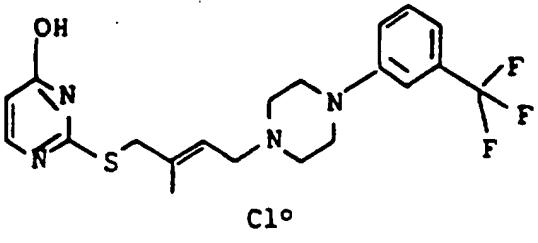
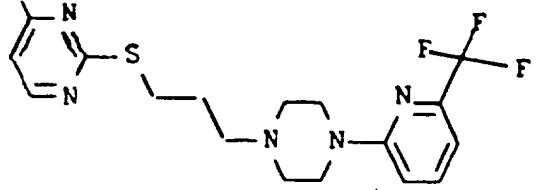
1	9 	2.0(2H); 2.62(2H); 2.7(4H); 3.2(2H); 3.28(4H); 5.95(1H); 6.95(1H); 7.1 (3H); 7.35(1H); 8.55(2H);
5	10 	1.95(2H); 2.5(2H); 2.6(4H); 3.15(2H); 3.27(4H); 4.87(2H); 6.15(1H); 7.1(3H); 7.35(1H); 8.06(1H)
10	11 	1.75(4H); 2.45(2H); 2.62(4H); 3.22(6H); 6.98(1H); 7.1(3H); 7.35(1H); 8.5(2H)
15	12 	1.98(2H); 2.55(2H); 2.65(4H); 3.25(6H); 6.21 (1H); 7.1(3H); 7.35(1H); 7.85(1H)
20	13 	131 - 132
25	14 	2.6(4H); 3.03(2H); 3.23(4H); 3.78(2H); 4.85(2H); 5.8 (2H); 6.13(1H); 7.06(3H); 7.33(1H); 8.05(1H)
30	15 	232 - 234
35		

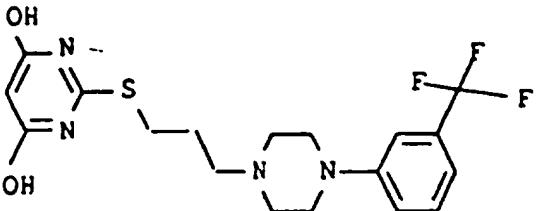
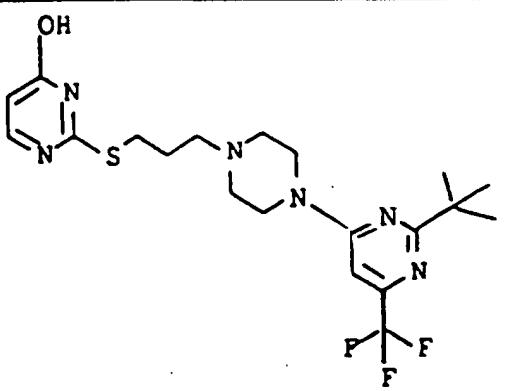
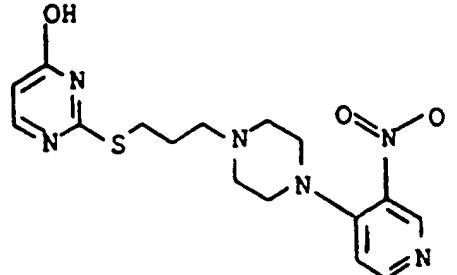
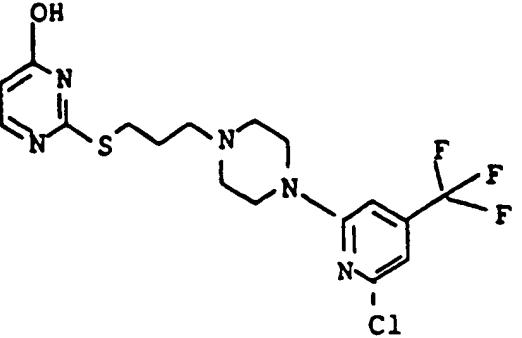
1		
16		188 - 190
17		1.26 (6H); 2.0 (2H); 2.59 (2H); 2.66 (4H); 2.88 (1H); 3.2 (6H); 6.2 (1H); 6.78 (3H); 7.2 (1H); 7.8 (1H)
18		70 - 83
19		2.0 (2H); 2.65 (4H); 2.8 (2H); 3.28 (4H); 6.15 (1H); 6.2 (1H); 7.5 (3H); 7.63 (1H); 7.85 (1H)
20		1.5 (1H); 2 (7H); 2.58 (2H); 3.05 (3H); 3.2 (2H); 6.18 (1H); 7.45 (4H); 7.8 (1H)
21		151 - 153
22		180 - 186

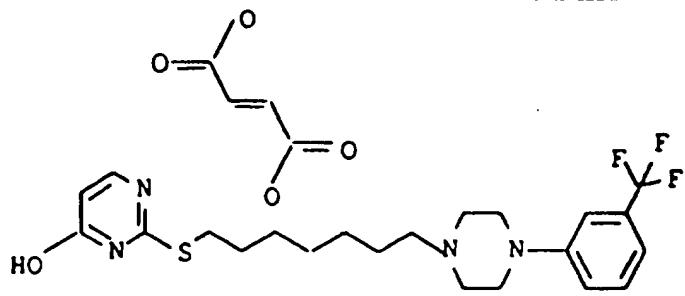
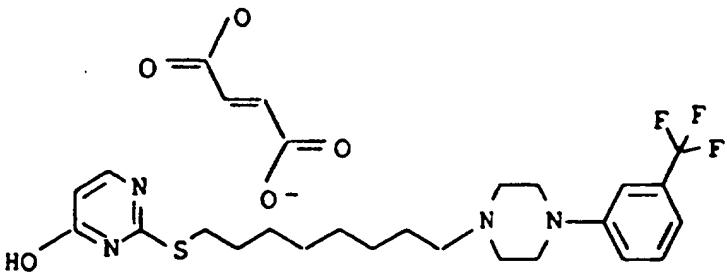
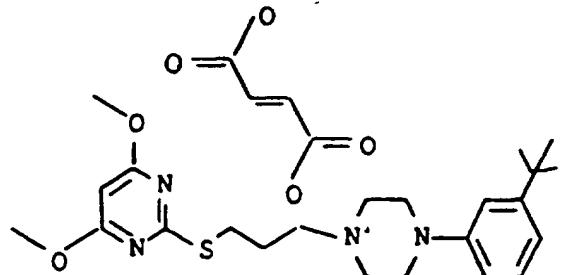
23		170 - 174
24		1,45(6H); 1,75(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(2H); 3,25(4H); 6,2(1H); 7,1(3H); 7,32(1H); 7,88(1H)
25		1,8-2,2(8H); 2,6(3H); 3,1(2H); 3,25(2H); 6,2(1H); 7,45(4H); 7,8(1H)
26		144 - 156
27		200 - 205
28		165 - 171
29		169 - 172

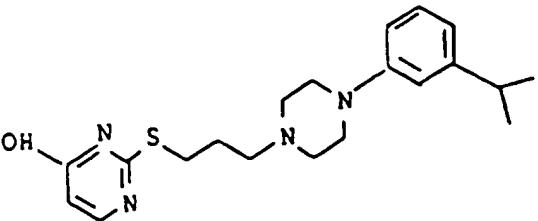
30	<p>Chemical structure 30: 2-hydroxy-4-(4-(2-hydroxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)piperidin-1-yl)thiopyrimidine. It consists of a thiopyrimidine ring system with a hydroxyl group at position 2 and a piperidin-1-ylthio group at position 4. The piperidin-1-ylthio group is attached to a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring.</p>	161 - 165
31	<p>Chemical structure 31: 2-hydroxy-4-(4-(2-hydroxy-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperidin-1-yl)phenyl)thiopyrimidine. It consists of a thiopyrimidine ring system with a hydroxyl group at position 2 and a piperidin-1-ylthio group at position 4. The piperidin-1-ylthio group is attached to a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)phenyl ring.</p>	174 - 176
32	<p>Chemical structure 32: 2-hydroxy-4-(4-(2-hydroxy-4-(4-phenylphenyl)piperidin-1-yl)phenyl)thiopyrimidine. It consists of a thiopyrimidine ring system with a hydroxyl group at position 2 and a piperidin-1-ylthio group at position 4. The piperidin-1-ylthio group is attached to a 4-(4-phenylphenyl)phenyl ring.</p>	60 - 71
33	<p>Chemical structure 33: 2-hydroxy-4-(4-(2-hydroxy-4-(4-iodophenyl)piperidin-1-yl)phenyl)thiopyrimidine. It consists of a thiopyrimidine ring system with a hydroxyl group at position 2 and a piperidin-1-ylthio group at position 4. The piperidin-1-ylthio group is attached to a 4-(4-iodophenyl)phenyl ring.</p>	2,0(2H); 2,6(6H); 3,25(6H); 6,2(1H); 6,85(1H); 6,95(1H); 7,15(1H); 7,25(1H); 7,85(1H)
34	<p>Chemical structure 34: 2-hydroxy-4-(4-(2-hydroxy-4-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)piperidin-1-yl)phenyl)thiopyrimidine. It consists of a thiopyrimidine ring system with a hydroxyl group at position 2 and a piperidin-1-ylthio group at position 4. The piperidin-1-ylthio group is attached to a 4-(4-(2,2,2-trifluoroethyl)phenyl)phenyl ring.</p>	2,0(2H); 2,56(2H); 2,65(4H); 3,25(6H); 6,18(1H); 6,6(1H); 7,0(2H); 7,04(1H); 7,33(1H); 7,82(1H)
35	<p>Chemical structure 35: 2-hydroxy-4-(4-(2-hydroxy-4-(4-(2,2,2-trimethylpropyl)phenyl)piperidin-1-yl)phenyl)thiopyrimidine. It consists of a thiopyrimidine ring system with a hydroxyl group at position 2 and a piperidin-1-ylthio group at position 4. The piperidin-1-ylthio group is attached to a 4-(4-(2,2,2-trimethylpropyl)phenyl)phenyl ring.</p>	1,15(6H); 1,82(2H); 2,4(2H); 2,5(8H); 3,1(6H); 6,1(1H); 6,1(1H); 6,58(2H); 7,85(1H)
36	<p>Chemical structure 36: 2-hydroxy-4-(4-(2-hydroxy-4-(4-(2,2,2,2-tetramethylpropyl)phenyl)piperidin-1-yl)phenyl)thiopyrimidine. It consists of a thiopyrimidine ring system with a hydroxyl group at position 2 and a piperidin-1-ylthio group at position 4. The piperidin-1-ylthio group is attached to a 4-(4-(2,2,2,2-tetramethylpropyl)phenyl)phenyl ring.</p>	1,3(18H); 2,0(2H); 2,55(2H); 2,65(4H); 3,25(6H); 6,2(1H); 6,8 (2H); 7,0 (1H); 7,85 (1H)



Bei- spiel		
42		132-134°C
43		
44		118-125°C
45		163-166°C
46		109-114°C

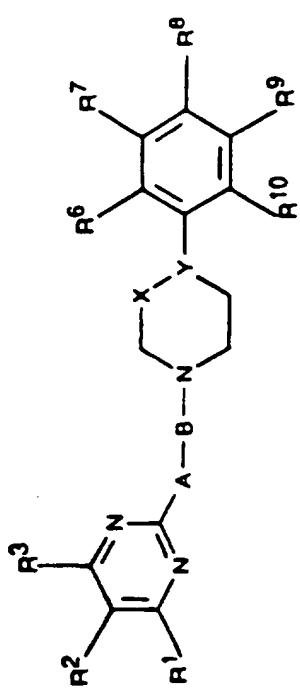
Bei- spiel		
47		201-203°C
48		138-140°C
49		138-140°C
50		77-80°C
51		290-295°C (Fumarat)

Bei- spiel		
52		128-130°C (Fumarat)
53		158-160°C (Fumarat)
54		138-141°C (Fumarat)
55		55-60°C
56		62-70°C

Beispiel		
57		70-73°C
58		127-134°C Hydrochlorid
59		85-90°C
60		204-210°C
61		137-191°C

Auf analoge Weise können die in den nachfolgenden Tabellen 2-6 genannten Verbindungen erhalten werden.

Tabelle 2



1. i.S.P.Nr. .	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	X.Y	A	B
6,2	H	H	OH	H	iBuI	H	Me	H	CH <sub>2</sub> N	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
6,3	H	H	OH	H	iBuI	H	Ph	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
6,4	Me	H	OH	H	iBuI	H	1-Pymoly	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
6,5	H	H	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	2-NaphI	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
6,6	H	Me	OH	H	Et	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
6,7	H	H	OH	OMe	iBuI	H	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
6,8	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
6,9	H	H	OH	H	CF <sub>3</sub>	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
7,0	H	H	NHMe	OiProp	iProp	H	H	H	CH <sub>2</sub> N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·
7,1	Me	H	OH	H	H	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
7,2	H	H	OH	H	F	iBuI	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
7,3	H	Me	NH <sub>2</sub>	H	H	Cl	iProp	H	CH <sub>2</sub> N	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
7,4	H	H	NHMe	H	iBuI	H	H	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
7,5	H	H	OH	H	iProp	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> N	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·

Tabelle 2 (Forts.)

1 L <sup>1</sup> i.e.p. Nr. R <sub>1</sub>	2 R <sub>2</sub>	3 R <sub>3</sub>	4 R <sub>6</sub>	5 R <sub>7</sub>	6 R <sub>8</sub>	7 R <sub>9</sub>	8 R <sub>10</sub>	9 X-Y	10 A	11 B
76	H	H	OH	OMe	iBuI	H	iBuI	H	CH=C	S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
77	H	H	OH	OMe	iBuI	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>
78	Me	H	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>
79	H	H	NH <sub>2</sub>	H	iProp	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
80	H	Me	OH	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH=C	S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
81	H	H	OH	H	Ph	C=CH	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>
82	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	iBuI	CN	H	H	CH=C	S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
83	H	H	NHMe	H	iBuI	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>
84	H	H	OH	OMe	iProp	F	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
85	H	H	OH	H	Ph	CN	iBuI	Me	CH=C	S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
86	H	H	OH	OMe	iBuI	F	H	H	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>
87	H	H	OH	H	iBuI	H	Me	H	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>
88	H	H	OH	H	iBuI	H	Ph	H	CH=C	S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
89	H	H	NH <sub>2</sub>	H	iBuI	H	1-Pyrryl	H	CH=C	S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
90	H	H	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	2-Naph	H	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>
91	H	Me	OH	H	Et	H	iBuI	H	CH=C	S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
92	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	iBuI	H	H	H	CH=C	S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
93	H	H	OH	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>
94	H	H	NHMe	OMe	iProp	H	H	H	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>
95	H	H	NHMe	OiProp	iProp	H	H	H	O	CH <sub>2</sub>
96	Me	H	OH	H	H	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	CH <sub>2</sub>

Tabelle 2 (Forts.)

Nr. i. Sp.	Nr.	R1	R2	R3	R6	R7	R8	R9	R10	X-Y	A	B
97	H	OH	H	H	F	iBut	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -		
98	H	Me	NH <sub>2</sub>	H	Ci	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -		
99	H	H	NHMe	H	iBut	H	OMe	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -		
100	H	H	OH	H	iProp	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -		
101	H	H	OH	OMe	iBut	H	iBut	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -		
102	H	H	OH	OMe	iBut	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	
103	Me	H	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	H	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	O	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	
104	H	H	NH <sub>2</sub>	H	nProp	CN	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
105	H	Me	OH	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
106	H	H	OH	H	Ph	C=CH	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
107	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	iBut	CN	H	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
108	H	H	NHMe	H	iBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	
109	H	OH	OMe	nProp	F	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -		
110	H	H	OH	H	Ph	CN	iBut	Me	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
111	H	H	OH	OMe	iBut	F	H	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	

Tabelle 3

Beisp. Nr. A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	X-Y	A		B	
							A	B	A	B
1112	H	H	OH	iBuI	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
1113	H	H	OH	iBuI	2-Naph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
1114	Me	H	OH	iBuI	1-Pyromolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	
1115	H	H	NH <sub>2</sub>	iBuI	cHex	H	CH-C	CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
1116	H	H	OH	iBuI	nHex	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
1117	H	H	OH	iBuI	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
1118	H	H	OH	iProp	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	
1119	H	H	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OMe	CH-C	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
120	H	H	CH	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
121	H	H	OH	iBuI	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
122	H	H	OH	iBuI	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
123	Me	H	NH <sub>2</sub>	H	OH	iBuI	Cl	CH-C	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	
124	H	H	OH	2-Naph	iBuI	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
125	H	H	OH	iBuI	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
126	H	H	OH							

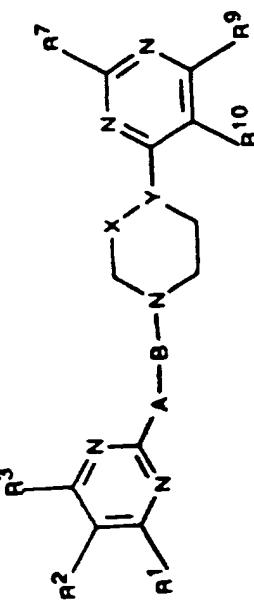


Tabelle 4

Nr./isp.Nr.	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	X.Y	A	B	
										S	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>
127	H	H	OH	1Bul	H	1Bul	H	CH <sub>2</sub> N	S	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>	
128	H	H	OH	1Bul	CN	H	H	CH <sub>2</sub> N	S	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>	
129	Me	H	OH	1Bul	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> N	NH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
130	H	H	OH	CN	1Bul	H	CH <sub>2</sub> C	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>		
131	H	H	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	1Bul	H	CH <sub>2</sub> N	S	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>	
132	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> C	-CH <sub>2</sub>	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>	
133	H	Me	OH	H	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> C	S	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>	
134	H	H	OH	1Bul	H	1Bul	H	CH <sub>2</sub> N	NH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
135	H	H	NH <sub>2</sub>	1Bul	CN	H	H	CH <sub>2</sub> N	S	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub></i>	
136	H	Me	OH	H	CN	1Bu	OMe	CH <sub>2</sub> N	O	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>	
137	H	H	OH	CF <sub>3</sub>	H	1Bul	H	CH <sub>2</sub> C	S	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>	
138	H	H	OH	nProp	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> N	-CH <sub>2</sub>	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>	
139	H	H						CH <sub>2</sub> N	S	- <i>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub></i>	

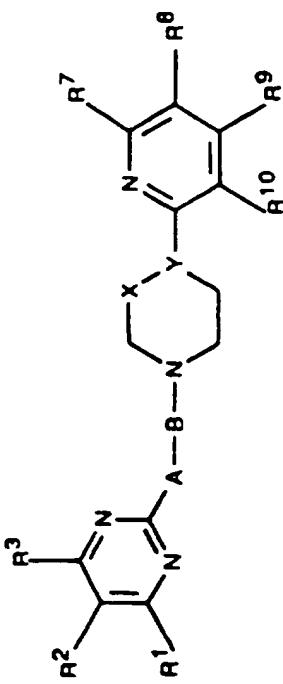
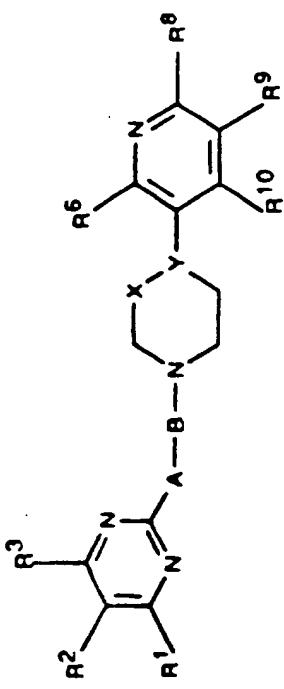


Tabelle 4 (Forts.)

Ex. sp. Nr.	R1	R2	R3	R7	R8	R9	R10	X:Y	A	B
140	H	H	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
141	H	H	OH	nProp	CN	tBuI	H	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>
142	H	H	OH	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
143	Me	H	OH	Ph	C=CH	tBuI	H	CH <sub>2</sub> N	NH	-CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>2</sub> ·
144	H	H	OH	tBuI	CN	tBuI	H	CH=C	·CH <sub>2</sub> ·	-CH <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> )=CH·CH <sub>2</sub> ·
145	H	H	NH <sub>2</sub>	tBuI	H	nProp	OMe	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
146	H	H	OH	Ph	H	tBuI	OMe	CH=C	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>
147	H	Me	OH	CF <sub>3</sub>	H	tBuI	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
148	H	H	tBuI	F	H	Me	CH <sub>2</sub> N	NH	-CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>2</sub> ·	
149	H	H	OH	nProp	CN	tBuI	Me	CH <sub>2</sub> N	S	-CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>2</sub> ·
150	H	H	NH <sub>2</sub>	nProp	C=CH	tBuI	OMe	CH=C	·CH <sub>2</sub> ·	-CH <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> )=CH·CH <sub>2</sub> ·
151	H	H	OH	tBuI	CN	H	OMe	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>

Tabelle 5

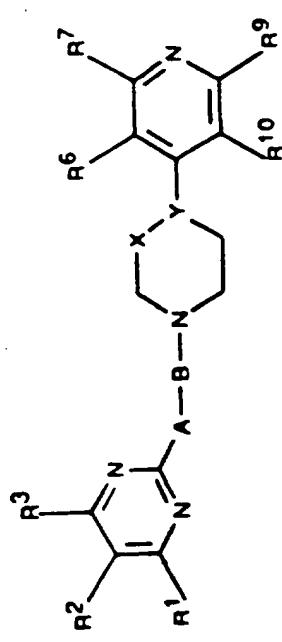


Exisp.-Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	R <sub>10</sub>	X-Y	A	B
152	H	H	OH	OMe	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
153	H	H	OH	OMe	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
154	Me	H	OH	OMe	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	NH	·CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>2</sub> ·
155	H	H	OH	H	CN	iBuI	H	CH=C	·CH <sub>2</sub> ·	·CH <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> )=CH·CH <sub>2</sub> ·
156	H	H	NH <sub>2</sub>	H	F	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
157	H	H	OH	Me	Cl	iProp	H	CH=C	·CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
158	H	H	OH	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·
159	H	H	OH	H	H	iBuI	OMe	CH <sub>2</sub> N	NH	·CH <sub>2</sub> ·CH=CH·CH <sub>2</sub> ·
160	H	H	OH	CN	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
161	H	H	NH <sub>2</sub>	H	CN	H	OMe	CH <sub>2</sub> N	O	·CH <sub>2</sub> ·C(CH <sub>3</sub> )=CH·CH <sub>2</sub> ·
162	Me	H	OH	H	H	iBu	OEt	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
163	H	H	OH	H	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> N	-CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
164	H	H	OH	Me	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
165	H	NHMe	OMe	H	iProp	H	iProp	CH <sub>2</sub> N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·

Tabelle 5 (Forts.)

Inv. ISP. Nr.	R1	R2	R3	R6	R8	R9	R10	X.Y	A	B
166	H	H	OH	OMe	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
167	H	H	OH	OMe	Me	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
168	Me	H	OH	H	CN	iBuI	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>
169	H	H	OH	Me	H	iBuI	OMe	CH=C	CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub>
170	H	H	NH <sub>2</sub>	H	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
171	H	H	OH	OMe	CN	iBuI	Me	CH=C	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
172	H	Me	OH	Me	iProp	Me	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	

Tabelle 6



Beisp. Nr. R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	X-Y	A	B
173	H	H	OH	H	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
174	H	H	OH	H	iBut	Ph	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
175	Me	H	OH	H	iBut	1-Pyrrolyl	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
176	H	H	OH	H	nPropyl	iBut	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
177	H	H	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	iBut	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
178	H	H	OH	H	2-Naph	iBut	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
179	H	Me	OH	OMe	iBut	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
180	H	H	OH	OMe	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
181	H	H	OH	OMe	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
182	H	H	NH <sub>2</sub>	H	iBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O
183	Me	H	OH	CN	iProp	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
184	H	H	OH	CN	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
185	H	H	OH	H	H	CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -N	S
186	H	H	NHMe	H	nProp	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S

Tabelle 6 (Forts.)

Beisp. Nr. R1	R2	R3	R6	R7	R9	R10	X-Y	A	B
187	H	H	OH	OMe	tBut	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
188	H	H	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
189	Me	H	OH	Me	tBut	nProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
190	H	H	OH	Me	tBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
191	H	H	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	tBut	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -
192	H	H	OH	Me	CF <sub>3</sub>	tBut	OMe	CH=C	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Beispiele für galenische Applikationsformen:

## A) Tabletten

5

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

10	40 mg	Substanz des Beispiels 1
	120 mg	Maisstärke
	13,5 mg	Gelatine
	45 mg	Milchzucker
	2,25 mg	Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)
15	6,75 mg	Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)

## 20 B) Dragees

20	20 mg	Substanz des Beispiels 4
	60 mg	Kernmasse
25	70 mg	Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 30 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien1) D<sub>3</sub>-Bindungstest

5 Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D<sub>3</sub>-Rezeptor-ex-  
primierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Bio-  
chemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418  
USA, eingesetzt.

10 Zellpräparation

Die D<sub>3</sub> exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fötalem  
Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2  
% Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach  
15 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsin-  
inhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutrali-  
siert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 xg gesammelt.  
Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5mM  
Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer  
20 Konzentration von 10<sup>7</sup>-Zellen /ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inklu-  
biert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das  
Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Bindungstests

25

Für den D<sub>3</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkuba-  
tionspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2  
mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10μM Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 0,1  
% BSA) in einer Konzentration von ca. 10<sup>6</sup> Zellen/250 μl Testan-  
30 satz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM <sup>125</sup>Jodsulpirid in Anwe-  
senheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezi-  
fische Bindung wurde mit 10<sup>-6</sup>M Spiperon bestimmt.

Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch  
35 Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem  
Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die

Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

5 Die Bestimmung der  $K_i$ -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

2) D<sub>2</sub>-Bindungstest

Membranpräparationen

10

a) Nucleus caudatus (Rind)

Nucleus caudatus wurde aus Rinderhirn entfernt und in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurde das Material zerkleinert und in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 3000 x g 15 Minuten (4°C) zentrifugiert und der resultierende Überstand einer weiteren 15minütigen Zentrifugation bei 40000 x g unterworfen. Danach wurde der Rückstand zweimal mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Die Membranen wurden bis zum Gebrauch in flüssigem N<sub>2</sub> gelagert.

b) Striatum (Ratte)

Striatum von Sprague-Dawley Ratten wurden in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurden die Hirnteile in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 40000 x g 10 Minuten (4°C) zentrifugiert, danach wurde der Rückstand mit 50 mM Tris-HCl, 0.1 mM EDTA und 0,01 % Ascorbinsäure (pH 7,4) mehrmals durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Der gewaschene Rückstand wurde mit dem obengenannten Puffer resuspendiert und 20 Minuten bei 37°C inkubiert (zwecks Abbau des endogenen Dopamins). Anschließend wurden die Membranen zweimal mit Puffer gewaschen und in Portionen in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die Membranpräparation war maximal 1

Woche stabil.

Bindungstest

a)  $^3\text{H}$ -Spiperon ( $D_{2\text{low}}$ )

5 Nucleus caudatus-Membranen wurden in Inkubationspuffer (mM: Tris-HCl 50, NaCl 120, KCl 5, MgCl<sub>2</sub> 1, CaCl<sub>2</sub> 2, pH 7,4) aufgenommen. Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt:

- Totale Bindung: 400  $\mu\text{g}$  Membranen + 0,2 nmol/l  $^3\text{H}$ -Spiperon (Du Pont de Nemours, NET-565).
- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 10  $\mu\text{M}$  (+)-Butaclamol.
- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

15 Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

25 Die Bestimmung der  $K_i$ -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der  $IC_{50}$ -Werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.

b)  $^3\text{H}$ -ADTN ( $D_{2\text{high}}$ )

30 Striatummembranen wurden in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM MnCl<sub>2</sub> und 0,1 % Ascorbinsäure) aufgenommen.

35 Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt.

- Totale Bindung: 300  $\mu\text{g}$  Naßgewicht + 1 nM  $^3\text{H}$ -ADTN (Du

Pont de Nemours, Kundensynthese) + 100 nM SCH 23390 (Belegung von D1-Rezeptoren).

5 - Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 50 nM Spiperon.

- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

10 Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität 15 wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Auswertung erfolgte wie unter a).

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten und hohe Selektivitäten gegenüber dem D<sub>3</sub>-Rezeptor. Die erhaltenen Werte sind für repräsentative Verbindungen in der nachfolgenden Tabelle 7 zusammengestellt.

25

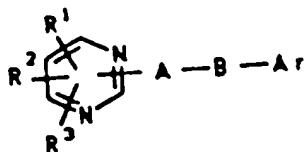
Tabelle 7  
Rezeptorbindung

Beispiel-Nr.	D <sub>3</sub> <sup>125</sup> I-Sulpirid K <sub>i</sub> [nM]	D <sub>2</sub> <sup>3</sup> H-Spiperon K <sub>i</sub> [mM]	Selektivität K <sub>i</sub> D <sub>2</sub> /K <sub>i</sub> D <sub>3</sub>
12	4,2	357	85
13	2,3	142	61
17	2,8	200	71
19	3,0	175	58
48	4,0	480	120

Patentansprüche

## 1. Verwendung von Pyrimidinverbindungen der Formel I:

5



worin

10 A für eine  $C_1$ - $C_{18}$ -Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S,  $NR^4$ ,  $CONR^4$ ,  $NR^4CO$ ,  $COO$ ,  $OCO$  und einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

B für

15 oder steht,

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Halogen,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $CO_2R^4$  und  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch  $OH$ ,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,

20  $R^4$  für H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch  $OH$ ,  $OC_1$ - $C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,

25  $R^5$  die für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^4$  oder  $CO_2R^4$  steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,

wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter  $OR^5$ ,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkenyl,  $C_2$ - $C_6$ -Alkynyl, Halogen,  $CN$ ,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N,

wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$  und wobei

5 Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann.

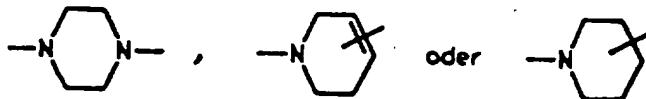
und der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

2. Verwendung nach Anspruch 1 von Pyrimidinverbindungen der Formel I, worin

15 A für eine  $C_1-C_{18}$ -Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls mindestens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S,  $NR^4$ ,  $CONR^4$ ,  $NR^4CO$ ,  $COO$ ,  $OCO$  und einer Doppel- oder einer Dreifachbindung,

B für

20



steht,

25  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, Halogen,  $OR^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ , CN,  $CO_2R^4$  und  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,

30  $R^4$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht,

$R^5$  die für  $R^4$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^4$  oder  $CO_2R^4$  steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht,

35 wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten X und Y aufweisen kann, die unabhängig voneinander

ausgewählt sind unter  $OR^5$ ,  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal, CN,  $CO_2R^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2R^4$ ,  $SO_3R^4$ ,  $NR^4R^5$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SR^4$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ , einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der Ring gegebenenfalls substituiert sein kann durch  $C_1-C_8$ -Alkyl, Hal,  $OC_1-C_8$ -Alkyl, OH,  $NO_2$ ,  $CF_3$  und wobei

5 Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann.

10 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 von Verbindungen der Formel I, worin A für  $C_3-C_{10}$ -Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S,  $NR^4$  und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

15 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 von Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  unabhängig voneinander für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann, OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl  $SR^4$  oder  $NR^4R^5$  steht, wobei  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig von einander für H oder  $C_1-C_8$ -Alkyl stehen;

20 25 Ar für Phenyl, Pyridyl oder Pyrimidyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,  $OR^4$ , wobei  $R^4$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , CN, Halogen,  $C_2-C_6$ -Alkenyl,  $C_2-C_6$ -Alkinyl,  $C_5-C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

30 35

5. Verwendung nach Anspruch 4 von Verbindungen der Formel I, worin B für

5



steht.

6. Verwendung nach Anspruch 4 oder 5 von Verbindungen der Formel I, worin R<sup>1</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup> oder NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen; R<sup>2</sup> für H, OR<sup>4</sup> oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht; und R<sup>3</sup> für H steht.

15 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Phenyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Halogen, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> oder SR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht.

25 8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, Halogen, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder SR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht und Y für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Hal oder CF<sub>3</sub> steht.

30 9. Verwendung nach Anspruch 7 oder 8, wobei der Rest Ar einen oder zwei Substituenten aufweist, die sich jeweils in m-Stellung befinden.

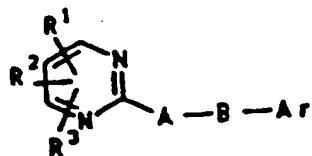
35 10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 von Verbindungen der Formel I, worin

Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> 5 und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 von Verbindungen der Formel I, worin

15 Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CF<sub>3</sub>, CN, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl und einem 5- oder 6-gliedrigen, heterocyclischen, aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S;

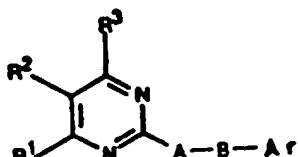
20 12. Pyrimidinverbindungen der Formel I'



worin

30 A, B, Ar, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen, und die Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren,

ausgenommen die Verbindungen der Formel



worin R<sup>1</sup> für OH oder SH steht, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, CO<sub>2</sub>H, OH, SH, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder Halogen stehen, wobei R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl

5 stehen, A für SC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen, NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen oder N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylen steht, B für



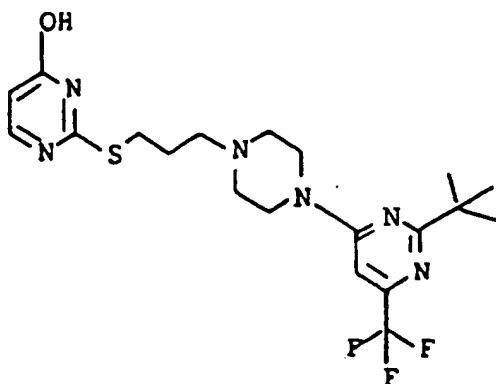
steht und Ar für Phenyl steht,

10 das gegebenenfalls einen oder mehrere Substituenten aufweist, die ausgewählt sind unter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, SC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl oder Br.

13. Verbindung nach Anspruch 12 der Formel

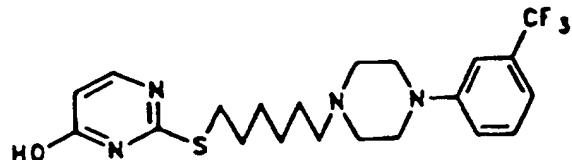
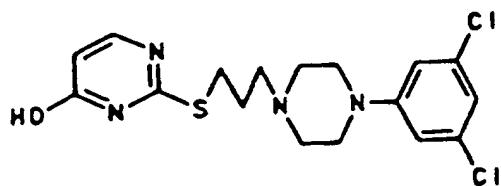
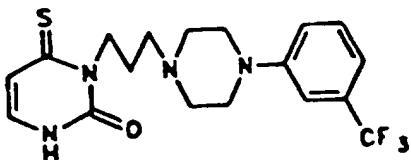
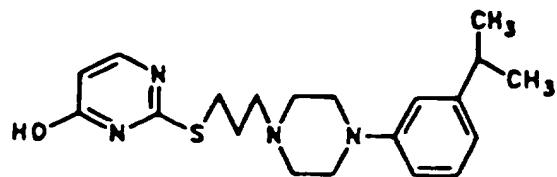
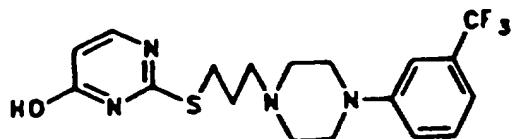
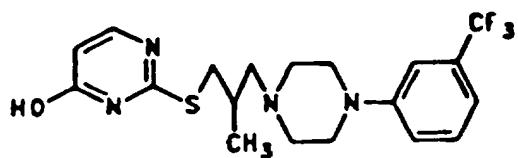
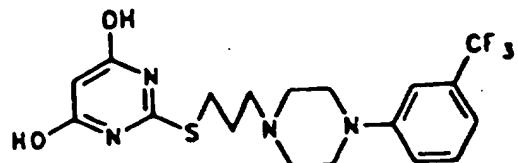
15

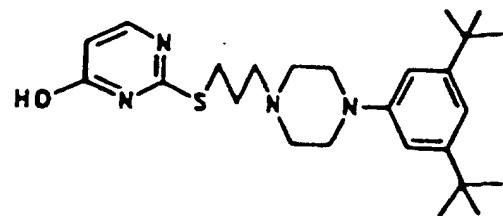
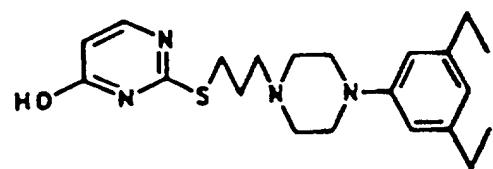
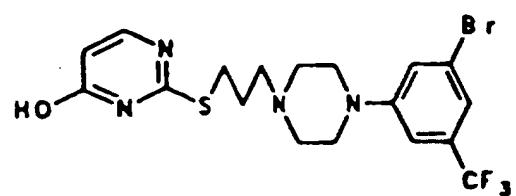
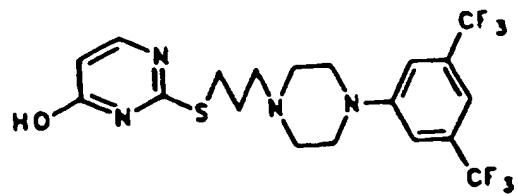
20

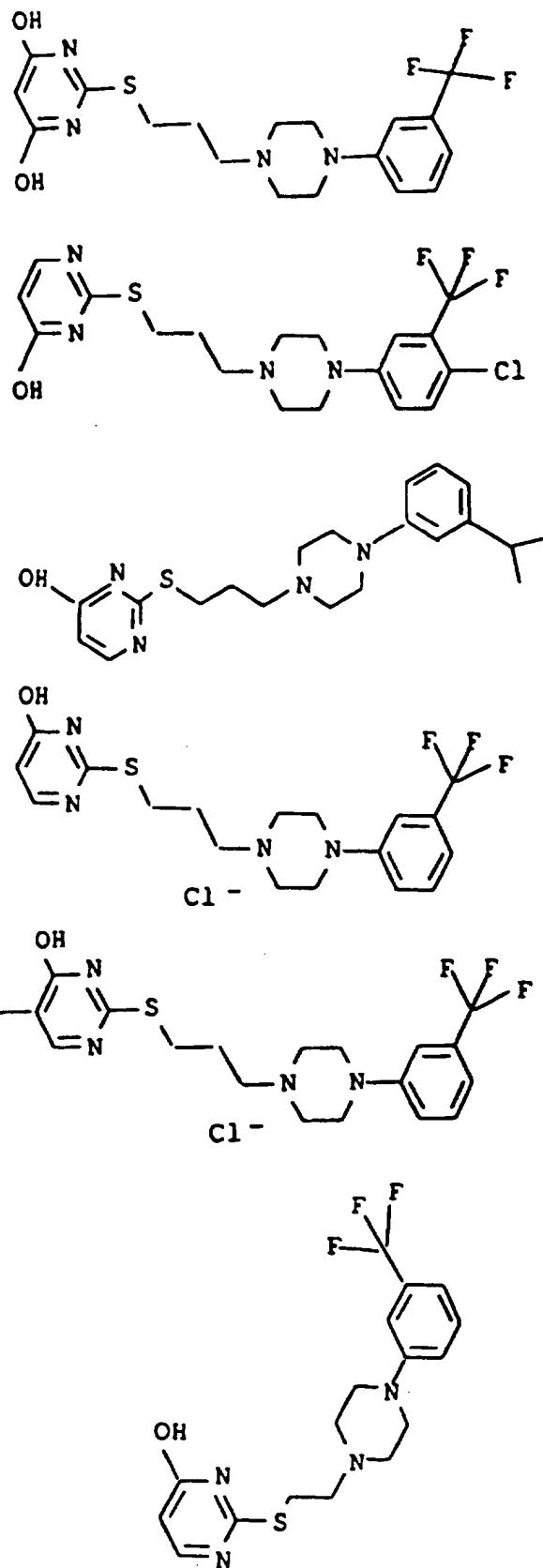


25

## 14. Pyrimidinverbindungen der Formeln:





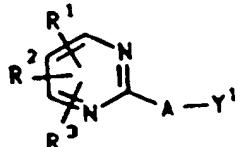


und die physiologisch verträglichen Salze davon.

15. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Ansprüche 12, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß man

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:

5



worin

10 Y<sup>1</sup> für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



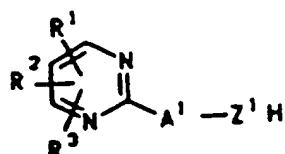
15 umgesetzt;

ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR<sup>4</sup> umfaßt:

20

eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:

25



worin Z<sup>1</sup> für O, S oder NR<sup>4</sup> steht und A' für C<sub>0</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

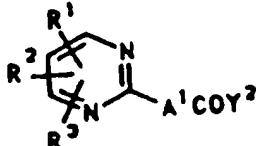
30



35

worin Y<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und A<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, wobei A<sup>1</sup> und A<sup>2</sup> zusammen 1 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umgesetzt,

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A die Gruppe  $\text{COO}$  oder  $\text{CONR}^4$  umfaßt:  
eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



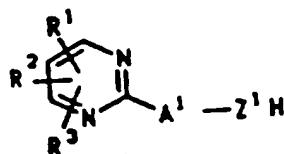
worin  $\gamma^2$  für  $\text{OH}$ ,  $\text{OC}_1\text{C}_4\text{-Alkyl}$ ,  $\text{Cl}$  oder zusammen mit  $\text{CO}$  für eine aktivierte Estergruppe steht, und  $\text{A}^1$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
mit einer Verbindung der Formel VIII:



worin  $\text{A}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
und  $\text{Z}^1$  für  $\text{OH}$  oder  $\text{NHR}^4$  steht,

15 iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin A die Gruppe  $\text{OCO}$  oder  $\text{NR}^4\text{CO}$  umfaßt:

eine Verbindung der Formel IV



worin  $\text{Z}^1$  für  $\text{O}$  oder  $\text{NR}^4$  steht, mit einer Verbindung der Formel X:



worin  $\text{A}^2$ ,  $\text{B}$  und  $\text{Y}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei in den obigen Formeln  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{A}$ ,  $\text{B}$  und  $\text{Ar}$  die in den Ansprüchen 1 bis 8 angegebenen Bedeutungen besitzen.

30

35

16. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 12, 13 oder 14, gegebenenfalls zusammen mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

17. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopa-  
min-D<sub>3</sub>-Liganden ansprechen, wobei man einer Person, die  
einer derartigen Behandlung bedarf, eine therapeutisch  
wirksame Menge einer in einem der Ansprüche 1 bis 11 defi-  
nierten Verbindung verabreicht.

5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In.      National Application No  
PCT/EP 95/02784

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6    C07D239/56    C07D401/12    C07D239/38    C07D239/46    C07D239/60  
A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6    C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,22 58 561 (BYK-GULDEN LOMBERG) 20 June 1973 cited in the application see the whole document ---	1-12,15, 16
A	DE,A,21 39 082 (BYK-GULDEN LOMBERG) 15 February 1973 cited in the application see the whole document ---	1-12,15, 16
A	DE,A,19 46 172 (HOECHST) 18 March 1971 see page 1 - page 17; claims ---	1,2,15, 16
A	DE,A,19 42 405 (BYK-GULDEN LOMBERG) 16 September 1971 see the whole document -----	1-12,15, 16

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 1995

Date of mailing of the international search report

- 7. 11. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/02784

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: Although Claim 17 is directed to a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition. (Rule 39.1(iv)).

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02784

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2258561	20-06-73	BE-A- 792206 FR-A- 2162106 JP-A- 48062774 LU-A- 64387 NL-A- 7216309 OA-A- 4289	01-06-73 13-07-73 01-09-73 16-07-73 05-06-73 31-12-79
DE-A-2139082	15-02-73	BE-A- 787125 FR-A- 2150722 LU-A- 65836 NL-A- 7210636	05-02-73 13-04-73 17-08-73 06-02-73
DE-A-1946172	18-03-71	AT-A, B 308126 AT-A, B 308127 AT-A, B 309445 AT-A, B 305284 BE-A- 756127 CA-A- 925508 FR-A- 2070687 GB-A- 1320395 NL-A- 7013189 US-A- 3787411	15-05-73 15-05-73 15-07-73 15-01-73 15-03-71 01-05-73 17-09-71 13-06-73 16-03-71 22-01-74
DE-A-1942405	16-09-71	AT-A- 302359 AT-B- 318651 BE-A- 755015 CA-A- 956944 CH-A- 582173 CH-A- 551990 FR-A, B 2073300 GB-A- 1309324 LU-A- 61527 NL-A- 7012364 SE-B- 386448 US-A- 3957786 US-A- 4067982	15-09-72 11-11-74 01-02-71 29-10-74 30-11-76 31-07-74 01-10-71 07-03-73 22-06-71 23-02-71 09-08-76 18-05-76 10-01-78

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/02784

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D239/56 C07D401/12 C07D239/38 C07D239/46 C07D239/60  
A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,22 58 561 (BYK-GULDEN LOMBERG) 20. Juni 1973 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-12, 15, 16
A	DE,A,21 39 082 (BYK-GULDEN LOMBERG) 15. Februar 1973 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-12, 15, 16
A	DE,A,19 46 172 (HOECHST) 18. März 1971  siehe Seite 1 - Seite 17; Ansprüche ---	1, 2, 15, 16
A	DE,A,19 42 405 (BYK-GULDEN LOMBERG) 16. September 1971 siehe das ganze Dokument -----	1-12, 15, 16

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Oktober 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

- 7. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 RIV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02784

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt I auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich Obwohl der Anspruch 17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung. (Regel 39.1(iv)).
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02784

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-2258561	20-06-73	BE-A- 792206 FR-A- 2162106 JP-A- 48062774 LU-A- 64387 NL-A- 7216309 OA-A- 4289	01-06-73 13-07-73 01-09-73 16-07-73 05-06-73 31-12-79
DE-A-2139082	15-02-73	BE-A- 787125 FR-A- 2150722 LU-A- 65836 NL-A- 7210636	05-02-73 13-04-73 17-08-73 06-02-73
DE-A-1946172	18-03-71	AT-A, B 308126 AT-A, B 308127 AT-A, B 309445 AT-A, B 305284 BE-A- 756127 CA-A- 925508 FR-A- 2070687 GB-A- 1320395 NL-A- 7013189 US-A- 3787411	15-05-73 15-05-73 15-07-73 15-01-73 15-03-71 01-05-73 17-09-71 13-06-73 16-03-71 22-01-74
DE-A-1942405	16-09-71	AT-A- 302359 AT-B- 318651 BE-A- 755015 CA-A- 956944 CH-A- 582173 CH-A- 551990 FR-A, B 2073300 GB-A- 1309324 LU-A- 61527 NL-A- 7012364 SE-B- 386448 US-A- 3957786 US-A- 4067982	15-09-72 11-11-74 01-02-71 29-10-74 30-11-76 31-07-74 01-10-71 07-03-73 22-06-71 23-02-71 09-08-76 18-05-76 10-01-78

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**